

Maruška Budič

Staranje in (epi)genetika

POVZETEK

Staranje je splošen, naraven, gensko uravnavan, evolucijsko ohranjen in časovno odvisen zapleten biološki proces, za katerega je značilno postopno upadanje fizioloških funkcij in njihove medsebojne usklajenosti v organizmu, ki nastopi ob odraslosti ter povzroči neravnovesje nevroloških, imunoloških in presnovnih funkcij v telesu. Dolgoživost je kompleksna življenjska lastnost in se razlikuje med posamezniki, družinami in populacijami. Ocenjujejo, da dednost vpliva na približno eno tretjino lastnosti, povezanih z dolgoživostjo, na preostanek pa vplivajo epigenetski in okoljski dejavniki. Medtem ko so okoljski dejavniki in dejavniki življenjskega sloga pomembni v mlajših letih, se zdi prispevek genetike pomembnejši pri doseganju skrajne starosti. Posamezniki se različno odzivajo na okolje, katerega del so, in na okolje, ki ga oblikujejo za svoje preživetje in razmnoževanje. Življenjski slog vpliva na dolgoživost na vseh stopnjah razvoja. Na izjemno dolgoživost lahko vplivajo polimorfizmi v določenih genih, ki so povezani z izjemno stabilnostjo genomov in mehanizmi homeostaze. Razvoj področja epigenetike v zadnjih desetletjih je prinesel veliko informacij o dednih variacijah fenotipov. Številne raziskave so pokazale, da so epigenetski odkloni osrednjega pomena za številne bolezni in motnje, za katere je prej veljalo, da so predvsem posledica genskih dejavnikov. Izjemen napredek pri razumevanju epigenetskih bolezni in motenj pomaga pri prizadevanju za zdravljenje epigenetskih odklonov, ki povzročajo bolezni.

Ključne besede: staranje, stoletniki, superstoletniki, genetika, epigenetika, dolgoživost, epigenetika in staranje, genetika dolgoživosti, dednost dolgoživosti, zdrava življenjska doba, starostne bolezni

AVTORICA

Dr. Maruška Budič je doktorica biokemije in molekularne biologije. Ima bogate izkušnje iz biotehnoške in informacijske industrije in je soavtorica številnih znanstvenih člankov. Leta 2021 se je zaposlila na Inštitutu Antona Trstenjaka za gerontologijo in medgeneracijsko sožitje, kjer pomaga pri izobraževanju starejših o informacijski tehnologiji.

ABSTRACT

Ageing and (epi)genetics

Ageing is the universal, intrinsic, genetically regulated, evolutionarily conserved and time dependent biological process characterised by the gradual decline in the physiological functions and their coordination in an organism, which

occurs in adulthood and leads to the imbalance of neurological, immunological and metabolic functions of the body. Longevity is a complex life attribute and varies between individuals, families and populations. Heredity is estimated to contribute approximately one third of the traits associated with longevity, and the rest is influenced by epigenetic and environmental factors. While environmental and lifestyle factors are important at younger ages, the contribution of genetics appears to be more important in reaching extreme old age. Individuals respond differently to the environments of which they are a part and the environment they shape for their survival and reproduction. Lifestyle affects longevity at all stages of development. Extreme longevity can be influenced by polymorphisms in particular genes, together with exceptional genomic stability and homeostatic mechanisms. The development of the field of epigenetics in recent decades has provided a wealth of information on heritable variations in phenotypes. Numerous studies have shown that epigenetic aberrations are central to many diseases and disorders that were previously thought to be largely caused by genetic factors. The remarkable progress in the understanding of epigenetic diseases and disorders is helping in the effort to treat the epigenetic aberrations that cause the diseases.

Keywords: ageing, centenarians, supercentenarians, genetics, epigenetics, longevity, epigenetics and aging, genetics of longevity, heritability of longevity, healthy life span, age-related diseases

AUTHOR

Dr. Maruška Budič has a PhD in Biochemistry and molecular biology. She's got vast experience in the biotechnology and IT industries, and she co-authored several scientific articles. In 2021 she started working at the Anton Trstenjak Institute for gerontology and intergenerational relations where she helps with the IT education of older people.

1 UVOD

Povprečna pričakovana življenjska doba se je v industrializiranih državah v zadnjih 200-tih letih enakomerno povečevala s 43 oziroma 45 let leta 1840 na 79 oziroma 85 let leta 2015 pri moških oziroma ženskah (Oeppen in Vaupel, 2002; Berg in sod., 2018).

Do leta 1950 je bilo povprečno povečanje pričakovane življenjske dobe mogoče pripisati predvsem izboljšanim življenjskim razmeram in boljšemu zdravstvenemu varstvu, kar je povzročilo zmanjšanje otroške in zgodnje smrtnosti (Fogel, 2004). Po letu 1950 se je povprečna pričakovana življenjska doba povečala zaradi poznejše umrljivosti v srednji in pozni življenjski dobi (Berg in sod., 2018; Meij in sod., 2009; Smith in sod., 2002; Christensen in sod., 2006; Temby in Smith, 2014).

Kljub povprečnemu podaljšanju pričakovane življenjske dobe v industrializiranih državah obstajajo pomembne individualne razlike v življenjski dobi, opredeljene kot starost ob smrti (Mitnitski in sod., 2002; Austad in Fischer, 2016). Dejansko je majhna skupina posameznikov sposobna doživeti izjemno starost. Ta pojav dolgoživosti je prisoten v nekaterih družinah (Perls in sod., 2002; Schoenmaker in sod., 2006; Pedersen in sod., 2017). Pri članih takšnih dolgoživih družin se s starostjo pogojene bolezni pojavijo kasneje ali pa sploh ne (Evert in sod., 2003; Christensen in sod., 2008; Andersen in sod., 2012; Ash in sod., 2015). Raziskave dolgoživih družin so pomembne tako s stališča zdravstvenega varstva za pridobivanje novih spoznanj o preprečevanju starostnih bolezni, kot tudi s socialno-ekonomskega vidika (Soerensen, 2012; Berg in sod., 2018).

1.1 STARANJE

Staranje je splošni in nepovratni pojav, ki ga opredeljuje postopno slabenje fizičnega, duševnega in biološkega stanja organizma s časom (Kanungo, 1980; Kour in Rath, 2016). Začne se po polnoletnosti (reproduktivna zrelost) in velja za glavni dejavnik tveganja pri pojavu različnih bolezni, kot so okvare srca in ožilja, nevrološke motnje, imunološke nepravilnosti, motnje presnove in rak (Robert in sod., 2010). Nastajanje prostih radikalov, krajšanje telomer, naraščanje poškodb DNA, kopičenje mutacij, okvarjeno popravljanje DNA in disregulacija izražanja genov so samo nekateri primeri procesov in mehanizmov, ki privedejo do simptomov staranja (Kanungo, 1994; Sinha in sod., 2014; Kour in Rath, 2016).

1.2 SUPERSTOLETNIKI

Superstoletniki so redki posamezniki, ki dosežejo starost 110 let. Obdarjeni so z visoko odpornostjo proti smrtonosnim boleznim, kot so rak, možganska kap ter bolezni srca in ožilja (Evert in sod., 2003; Willcox in sod., 2008; Pavlidis in sod., 2012; Young, 2018). Posebnost superstoletnikov je dolga zdrava življenjska doba z ohranjeno razmeroma visoko kognitivno funkcijo in fizično neodvisnostjo tudi po 100. letu starosti (Schoenhofen in sod., 2006; Arai in sod., 2014). Številni superstoletniki so lahko skoraj vse življenje zdravi zaradi zapoznelega pojava starostnih bolezni in zmanjšanja obolevnosti oziroma premika obolevnosti na starejše življenjsko obdobje (Andersen in sod., 2012). Zato lahko superstoletnike štejemo za dober model uspešnega staranja, razumevanje njihovih lastnosti pa je koristno za super-starajoče družbe (Hashimoto in sod., 2019).

1.3 DOLGOŽIVOST

Dednost naj bi imela 15 do 40-odstotni vpliv na človeško dolgoživost (Philippe in Opitz, 1978; Mayer, 1991, str. 1650–1874; McGue in sod., 1993; Herskind in sod., 1996, str. 1870–1900; Ljungquist in sod., 1998; Mitchell in sod., 2001; Kerber in sod., 2001; Murabito in sod., 2012; Sebastiani in Perls, 2012). Podatki 5,3

milijonov družinskih dreves s skoraj trinajstimi milijoni članov, pridobljenih iz 86-tih milijonov javnih profilov v spletni rodoslovni bazi, so pokazali 16-odstotni vpliv dednosti (Kaplanis in sod., 2018).

V mlajših letih so glavni vzrok smrti okoljski dejavniki, kot so nalezljive bolezni, redke bolezni in poškodbe. Do starosti (približno 70 let) se posamezniki delno izogonejo najpogostejšim vzrokom smrti v srednjih letih, kot so rak in bolezni srca in ožilja. Po 70. letu starosti je genska komponenta vse pomembnejša in v različni meri vpliva na najpogostejša poligenska stanja (stanja, na katera vpliva več genov), ki jih je od srednjih let naprej vedno več. V zelo visoki starosti (nad 90 let) začenjajo pridobivati vpliv določeni geni za dolgoživost in pri določanju življenjske dobe prevladajo nad vplivi okolja. Nedavni podatki iz Nizozemske kažejo, da je dedovanje dolgoživosti po očetu močnejše od dedovanja po materi (Berg in sod., 2018; Morris in sod., 2019).

1.4 IMUNSKI SISTEM

Optimalno delujoč imunski sistem je ključnega pomena za zdravje, saj sta celična in humoralna imunost potrebni za zaščito pred okužbami, odzivanje na cepiva, odkrivanje in odstranjevanje rakavih celic ter preprečevanje avtoimunskih bolezni. Imunski sistem ne deluje izolirano in nanj močno vplivajo okoljski dejavniki, vključno s fizično dejavnostjo (Gleeson in sod., 2011; Duggal in sod., 2019).

Številne funkcije imunskega sistema s starostjo postopno pešajo, pojav je znan kot imunosenescenca in vodi do povečanega tveganja za okužbe, raka in avtoimunske bolezni (Aw in sod., 2007; Deeks, 2011). Imunosenescenca je tako povezana z manjšo učinkovitostjo cepljenja (McLean in sod., 2015), večjo dovzetnostjo za virusne in bakterijske okužbe (Foxman, 2014), reaktivacijo latentnih virusov (na primer virus varicella zoster, ki povzroča pasavec (Kawai in sod., 2014)) in zmanjšanim imunskim nadzorom, kar lahko prispeva k večji pojavnosti raka (Trintinaglia in sod., 2018). Drugi vidik staranja, na katerega delno vpliva imunosenescenca, je povečanje systemskega vnetja, ki je povezano s povečanim tveganjem za večino starostnih kroničnih bolezni (Franceschi in Campisi, 2014; Fuggle in sod., 2018; Duggal in sod., 2019).

Nizka raven systemskega vnetja je najboljši napovedni dejavnik uspešnega staranja v visoki starosti, kar kaže na pomen vzdrževanja imunskega sistema (Arai in sod., 2015). Starostne spremembe so očitne v dveh primarnih limfoidnih organih, timusu in kostnem mozgu, ki sta odgovorna za razvoj zrelih limfocitov (Chinn in sod., 2012; Hashimoto in sod., 2019).

2 BIOLOŠKI VIDIKI STARANJA IN DOLGOŽIVOSTI

Staranje in smrt sta neizpodbitni dejstvi. Zakaj pa se staramo? Kaj je biološki vidik staranja in kateri procesi vodijo v staranje? Pri več živalskih vrstah se proces

staranja začne po nastopu reproduktivne zrelosti z upadanjem fizioloških funkcij, potrebnih za preživetje; pri ljudeh so za to značilne fiziološke spremembe, kot so zmanjšanje mišične moči, izguba kostne gostote, spremembe v srčno žilnem sistemu, izguba elastičnosti pljuč in spremembe v hormonski signalizaciji (Roth, 1995; Lakatta, 2000; Chan in Duque, 2002; Grounds, 2002; Taylor in Johnson, 2010). Poleg tega staranje ljudi pogosto spremljajo starostne bolezni, kot so bolezni srca in ožilja, ateroskleroza, demenca, diabetes tipa 2, Alzheimerjeva bolezen, osteoporozo in rak. Na celični ravni je med drugim za staranje značilno upadanje stopnje celičnih delitev, sprememba izražanja genov in sprememba odziva na znotrajcelične in zunajcelične dražljaje. Poleg tega ključne celične komponente med staranjem kopičijo poškodbe; mutacije in lezije se kopičijo v genomu in DNA postane manj stabilna, medtem ko nastajajo spremenjeni in poškodovani proteini in lipoproteini (Johnson in sod., 1999).

3 GENSKÉ OSNOVE DOLGOŽIVOSTI

3.1 GENSKÉ EPIDEMIOLOŠKE ŠTUDIJE

Eno glavnih zanimanj na področju raziskav staranja je genski vpliv na proces staranja; kakšen je genski prispevek k variacijam fenotipov (nabor vidnih lastnosti, ki predstavljajo zgradbo in vedenje nekega organizma) staranja in življenjske dobe ter kateri geni in biološki procesi igrajo vlogo pri tem (Soerensen, 2012).

Razlike v človeških fenotipih so tako znotraj populacije kot med populacijami zelo velike, skupine sorodnih posameznikov pa imajo podobne fenotipe. Človeški genom je sestavljen iz približno 3×10^9 baznih parov, razdeljenih na 23 kromosomskih parov, tako je na voljo veliko prostora za variacije. Vendar pa za dolgoživost pri človeku velike genske variacije na splošno niso tako pomembne, pomembnejše so variacije na nivoju nukleotidov. Te so povezane s številnimi kompleksnimi boleznimi, od raka do možganskih motenj (Kidd in sod., 2008; Soerensen, 2012; Panzeri in sod., 2016).

3.2 GENSKÉ RAZISKAVE ČLOVEŠKE DOLGOŽIVOSTI

Življenje do visoke starosti je družinsko pogojeno. Dokazano je, da imajo sorojenci stoletnikov v primerjavi s posamezniki iz iste generacije večje možnosti, da tudi sami postanejo stoletniki in da obstaja preživetvena prednost družinskih članov dolgoživih posameznikov (Perls in sod., 2002). Ocenjujejo, da 15 do 25 % variacij v človeški življenjski dobi povzročijo genske razlike (Herskind in sod., 1996, str. 1870–1900; Ljungquist in sod., 1998). Poleg tega kaže, da je ta genski prispevek k življenjski dobi pred 65. letom starosti minimalen, po 85. letu starosti pa najočitnejši (Hjelmborg in sod., 2006). Zato je za določitev genskih variant, ki vplivajo na dolgoživost, smiselno proučevati najstarejše starostnike (Soerensen, 2012).

Dolgoživost je, tako kot številni fenotipi staranja, poligenška lastnost, zato lahko pričakujemo, da je učinek posamezne genske različice majhen in da k fenotipu prispeva skupni učinek vseh sprememb (Manolio in sod., 2009; Soerensen, 2012).

Prva raziskava dolgoživosti, ki je temeljila na glavnih človeških fizioloških sistemih in boleznih, je bila osredotočena na človeški imunski sistem. Ugotovili so, da je bilo pri dolgoživih devetdesetletnikih in stoletnikih z Okinawe v primerjavi z mlajšimi kontrolami več polimorfizmov človeškega levkocitnega antigena prekomerno zastopanih, medtem ko so bili drugi polimorfizmi premalo zastopani (Takata in sod., 1987). Polimorfizem je mesto v zaporedju DNA z variacijami v zapisu, pri čemer je redka različica teh variacij prisotna pri vsaj 1 % posameznikov v določeni populaciji. Na osnovi tega začetnega odkritja je druga takšna raziskava uporabila isti načrt raziskave in se osredotočila na človeški srčno žilni sistem. Pri tej raziskavi so ugotovili razlike med specifičnimi polimorfizmi pri stoletnikih in mlajših posameznikih v populaciji (Schächter in sod., 1994; Morris in sod., 2019).

V naslednji stopnji raziskav človeške dolgoživosti so se raziskovalci osredotočili na molekularno genske osnove dolgoživosti s testiranjem polimorfizmov v genih, ki kodirajo za proteine, vključene v poti, ki pri modelnih organizmih vplivajo na življenjsko dobo. Takšni geni imajo vlogo pri delovanju mitohondrijev, odpornosti proti oksidativnemu stresu, metabolizmu, popravljanju DNA, nadzoru celičnega cikla, proteostazi, krajšanju telomer in drugih funkcijah, ki bi lahko vplivale na proces staranja (Kenyon, 2010; Barzilai in sod., 2012; Morris, 2013; Argon in Gidalevitz, 2015; Blackburn in sod., 2015; Morris in sod., 2019).

3.3 GENI ZA ZDRAVO STARANJE

Raziskave dolgoživih posameznikov so razkrile nekaj genskih mehanizmov, ki ščitijo pred boleznimi, povezanimi s staranjem. Dolgoživosti podoben fenotip je fenotip zdravega staranja. V nasprotju z raziskavami izjemne starosti, kjer proučujejo stoletnike, zdravo staranje ni povezano z znanimi variantami dolgoživosti, povezano pa je z zmanjšano dovzetnostjo za Alzheimerjevo bolezen in koronarno arterijsko bolezen, ne pa tudi za sladkorno bolezen tipa 2 ali raka. To je bila ugotovitev raziskave zaporedja celotnega genoma 1354-ih posameznikov v Združenem kraljestvu, starih od 80 do 105 let, ki niso poročali o kroničnih boleznih in so jih v primerjavi s kontrolno skupino poimenovali »welderly« (izraz »welderly« je opredeljen kot zdravi nad 80 let stari ljudje, ki nimajo resnih kroničnih zdravstvenih stanj) (Erikson in sod., 2016).

Razlike v velikosti eritrocitov (širina distribucije eritrocitov) se s starostjo izrazito povečujejo, visoke vrednosti širine porazdelitve eritrocitov pa močno napovedujejo povečano smrtnost, poleg tega pa tudi srčno-žilne bolezni in nekatere vrste raka. Čeprav je širina distribucije eritrocitov rutinska preiskava v klinični

hematologiji, se v medicini uporablja le za diagnozo podtipov anemije. V študiji 116.666-tih prostovoljcev Biobanke iz Združenega kraljestva so ugotovili povezave med širino distribucije eritrocitov ter avtoimunskimi boleznimi, indeksom telesne mase, Alzheimerjevo boleznijo, dolgoživostjo, starostjo ob menopavzi, gostoto kosti, miostazo, Parkinsonovo boleznijo in s starostjo povezano makularno degeneracijo (Pilling in sod., 2017).

4 EPIGENETIKA

Epigenetika se nanaša na proučevanje vseh mehanizmov, ki uravnavajo izražanje genov neodvisno od zaporedja DNA (Egger in sod., 2004; Bird, 2007; Dupont in sod., 2009). Epigenetske spremembe vključujejo metilacijo DNA, modifikacije histonov in procese, ki jih posredujejo nekodirajoče RNA. Pomembna značilnost teh procesov je, da nanje lahko vplivajo številni dejavniki, vključno s fiziološkimi in patološkimi dražljaji ter dejavniki okolja, kot so prehrana, stres, telesna aktivnost, delovne navade, delo v nočnih izmenah, kajenje in uživanje alkohola (Papait in sod., 2013; Peschansky in Wahlestedt, 2014; Wei in sod., 2017; Pagiatakis in sod., 2021).

Le 1,5 do 1,8 % genoma sesalcev se prepiše in prevede v proteine. Preostanek se prepiše v nekodirajoče RNA, ki se ne prevedejo v proteine. V zadnjih letih je veliko raziskav pokazalo, da imajo nekodirajoče RNA pomembno vlogo pri epigenetskih spremembah, med drugim tudi pri uravnavanju metilacije DNA (Amaral in sod., 2008; Costa, 2008; Ghildiyal in Zamore, 2009; Yu, 2009; Dunham in sod., 2012; Grammatikakis in sod., 2014; Mattick in Rinn, 2015; Wei in sod., 2017).

Številne nekodirajoče RNA so vključene v patogenezo številnih bolezni, kot so avtoimunske bolezni, rak, nevrološke motnje, srčne bolezni in distrofija (Aguilo in sod., 2011; Kumar in sod., 2013; Ricaño-Ponce in Wijmenga, 2013; Panzeri in sod., 2016).

Modifikacija histonov je proces spreminjanja histonov z encimi, vključno s posttranslacijskimi modifikacijami, kot so metilacija, acetilacija, fosforilacija in ubikvitinacija (Peterson in Laniel, 2004).

Metilacija DNA je definirana kot selektivno dodajanje metilna skupine citozinu, ki se nahaja pred gvaninom (dinukleotid CpG) (Bird, 2002; Goll in Bestor, 2005; Wei in sod., 2017).

4.1 EPIGENETIKA IN STARANJE

Med normalnim staranjem se izražanje genov in epigenetske spremembe pojavljajo na tkivno specifičen način. Pri sesalcih se metilacija DNA pojavlja skoraj izključno v okviru dinukleotidov CpG in približno 80 % vseh mest CpG je metiliranih. Otoki CpG so skupki dinukleotidov CpG, ki se pogosto nahajajo okoli začetnih mest transkripcije genov. Čeprav je večina otokov CpG v normalnih

človeških tkivih nemetiliranih, lahko pri zdravih posameznikih v starajočih se tkivih opazimo spremembe metilacije majhne podskupine genov. Več raziskovalnih skupin je identificiralo s staranjem povezane metilirane gene v človeški krvi, zato bi to metilacijo lahko uporabili kot biomarker (merljiv pokazatelj nekega biološkega stanja) za napovedovanje biološke starosti (epigenetska starost) (Maegawa in sod., 2017).

Metilacija otokov CpG naj bi bila tudi dober biomarker napredovanja raka in sladkorne bolezni. Številni zaviralni geni tumorjev so pri raku utišani zaradi metilacije otokov CpG promotorja. Hkrati naj bi hipometilacija DNA na ravni celotnega genoma igrala pomembno vlogo pri genomski nestabilnosti in kancerogenezi. Ker je rak v veliki meri starostna bolezen, domnevajo, da s starostjo povezane epigenetske spremembe sprožijo tumorigenezo. S starostjo povezani metilacijski zdrs DNA je pospešen pri starostnih boleznih, vključno z rakom, sladkorno boleznijo in kroničnim vnetjem (Maegawa in sod., 2017).

S staranjem se kromatinske spremembe med posamezniki in raznolikost med celicami izrazito povečajo. Vpliv metilacije DNA in modifikacije histonov na staranje proučujejo tudi pri enojajčnih dvojčkih. Ti se v zgodnjih letih življenja epigenetsko ne razlikujejo, pri starejših parih dvojčkov pa se kažejo razlike v acetilaciji histonov ter vsebnosti in genomski porazdelitvi CpG. Študije dvojčkov so med drugim pokazale, da so razlike v kromatinskih oznakah večinoma posledica vplivov, ki niso dedni (70 %). Razlike v epigenetskih vzorcih pri enojajčnih dvojčkih je mogoče razložiti z vplivom zunanjih in notranjih dejavnikov. Kadilske navade, telesna aktivnost ali prehrana so med drugim zunanji dejavniki, ki dolgoročno vplivajo na epigenetske spremembe. Mogoče je tudi, da se majhne napake pri prenosu epigenetskih informacij skozi zaporedne celične delitve ali pri njihovem ohranjanju v diferenciranih celicah kopičijo v procesu povezanim s staranjem, ki bi ga lahko opredelili kot »epigenetski zdrs« (Fraga in sod., 2005; Cheung in sod., 2018).

5 UKREPI ZA PODALJŠANJE ŽIVLJENJSKE DOBE

V današnjem svetu so postala vprašanja zdravljenja in zdravstvenega varstva, povezana s staranjem in starostnimi boleznimi ena od glavnih skrbi in bremen za človeško družbo. To zahteva poglobljeno razumevanje biologije staranja, s starostjo povezanih bolezni in njihovih mehanizmov (Kour in Rath, 2016).

Čeprav je gerontološka znanost privedla do pomembnih študij na eksperimentalnih živalskih modelih, je njen pomen le počasi prodril v širšo medicinsko skupnost. Eden glavnih izzivov za izboljšanje zdravja ljudi z zdravljenjem procesov staranja je odsotnost regulacije s strani regulatornih služb. Potrebne bodo regulativne spremembe in nadaljnji razvoj več zdravil in kombinacij zdravil, da bi začeli dosegati večje korake pri izboljšanju zdravja ljudi. Medtem tako imenovane

terapije proti staranju niso regulirane in lahko povzročijo več škode kot koristi, saj so nenadzorovane in nimajo podpore v kliničnih podatkih. To je izziv, ki so se ga lotili gerontološki znanstveniki v upanju, da bodo v naslednjih desetletjih spremenili proces staranja (Barzilai in sod., 2018).

5.1 PREPREČEVANJE S STAROSTJO POVEZANIH BOLEZNI

Kaj pomenijo starostne epigenetske spremembe – ali spodbujajo staranje z uravnavanjem izražanja genov ali so posledice staranja? Staranje ni usklajena sprememba vseh celic hkrati iz enega (epi)genetskega stanja v drugega. Namesto tega ga spremljajo spremembe zelo majhnega števila celic v daljšem časovnem obdobju (Raj, 2018).

Kateri ciljni geni so prizadeti ne glede na vzrok ali posledico s starostjo povezanih epigenetskih sprememb? S starostjo povezane spremembe v metilaciji DNA so zelo majhne (v povprečju 3,2 %), zato je učinke v celotnem tkivu težko zaznati. Namesto tega so z analizo genske ekspresije v posameznih celicah potrdili, da se raznolikost celic s starostjo povečuje (Martinez-Jimenez in sod., 2017; Raj, 2018).

Ne glede na to kako in zakaj pride do epigenetskega staranja, je jasno, da se razlikuje od staranja, ki ga povzroča senescenca, vendar deluje skupaj z njo. Medtem ko zunanji stresni dejavniki spodbujajo staranje z induciranjem celične senescence, je epigenetsko staranje prirojen proces, ki se bo neizprosno nadaljeval, tudi če bodo zunanji dejavniki, ki lahko vplivajo na njegovo hitrost, uspešno nadzorovani (Raj, 2018).

Edini ukrep, za katerega je znano, da podaljšuje življenjsko dobo taksonomsko različnih organizmov, je kalorična omejitev, in sicer zmanjšanje vnosa hrane brez podhranjenosti. Dokazi, da je mogoče podaljšati življenjsko dobo sesalcev, so se prvič pojavili leta 1935 v študiji na podganah, ki je pokazala, da kalorična omejitev podaljša življenjsko dobo (McCay in sod., 1935). Kasneje je poskus na primatih pokazal daljše preživetje in zmanjšanje s starostjo povezanih bolezni, vključno s sladkorno boleznijo, rakom, boleznimi srca in ožilja ter atrofijo možganov pri opicah, ki so jim omejili vnos kalorij (Colman in sod., 2009; Maegawa in sod., 2017). Pri ljudeh ima kalorična omejitev pomembne in trajne ugodne učinke pri preprečevanju debelosti, sladkorne bolezni, hipertenzije ter zmanjša dejavnike tveganja za raka ter bolezni srca in ožilja (Fontana in sod., 2010).

Prekinitveno in občasno postenje se kažeta kot varni strategiji vplivanja na dolgoživost in zdravje, tako da vplivata na celično staranje in dejavnike tveganja za bolezni, pri čemer ne povzročata stranskih učinkov ali pa so ti manjši. Prekinitveno postenje traja od 12 do 48 ur in se ponavlja vsakih 1 do 7 dni ter občasno postenje, ki traja od 2 do 7 dni, in se ponavlja enkrat na mesec ali manj, lahko preprečujeta in zdravita bolezni, vendar se njun vpliv na staranje celic in molekularni mehanizmi šele razkrivajo (Longo in sod., 2021).

Pri ljudeh izmenično postenje in ponovno hranjenje pozitivno vpliva na dejavnike tveganja za staranje, sladkorno bolezen, avtoimunost, bolezni srca in ožilja, nevrodegeneracijo in raka. Vendar pa vsi primeri postenja niso enaki in nekateri so povezani z manjšimi koristnimi učinki, pa tudi s stranskimi učinki, v nekaterih primerih tudi s krajšo življenjsko dobo (Longo in sod., 2021).

Poti zaznavanja hranil so temeljnega pomena za proces staranja. Različna hranila lahko neposredno ali posredno aktivirajo različne poti. Kalorična omejitev delno inaktivira eno ali več hranilnih signalnih poti in s tem povzroči podaljšanje življenjske dobe pri modelnih organizmih. Učinki na bolezni naj bi bili posledica upočasnitve procesa staranja v različnih celicah, povezanih z boleznijo. Razlog, zakaj se te poti inaktivirajo ali delno inaktivirajo z zmanjšano količino hranil, je očitno preprosto: v obdobjih pomanjkanja hrane morajo biti celice in organizmi sposobni preiti v stanje pripravljenosti, v katerem se celična delitev in razmnoževanje ustavita ali zmanjšata, da bi bila energija na voljo vzdrževalnim sistemom. Ohranjena sestava in delovanje poti proti staranju pri različnih organizmih kažejo, da so se pri večini vrst razvili sistemi proti staranju za premagovanje obdobja stradanja (Fontana in sod., 2010).

Ker kalorična omejitev zakasni staranje in zmanjšuje tveganje za bolezni, povezane s staranjem, so poskusili identificirati naravne ali sintetične spojine, ki posnemajo učinke kalorične omejitve (Li in sod., 2011). Opisane so bile »epigenetske diete«, ki ugodno vplivajo na epigenetski profil posameznikov, skupaj z naravnimi spojinami, ki lahko posredujejo učinke takšnih diet (Horvath, 2013). Med njimi je najpomembnejši rosveratrol, aktivator sirtuina 1, ki lahko spodbuja zdravo staranje in podaljša življenjsko dobo (Fraga in sod., 2005; Valinluck in Sowers, 2007, str. 1; Nakano in sod., 2013; Horvath in sod., 2015; Kilic in sod., 2015; Tasselli in Chua, 2015; Xiao in sod., 2015; Schuyler in sod., 2016; Cheung in sod., 2018; Morris in sod., 2019).

Prehranske sestavine, kot so zeleni čaj, kalčki brokolija in soja ter bioaktivne spojine, pridobljene iz te prehrane, so bile deležne velike pozornosti zaradi njihove sposobnosti, da ugodno spremenijo epigenetsko pokrajino v rakavih celicah (Siebold in sod., 2010; Greer in Shi, 2012; Booth in Brunet, 2016; Cole in sod., 2017). Dolgotrajna epigenetska dieta lahko spremeni profil kromatina, upočasni staranje in zmanjša tveganje za degenerativne starostne bolezni, kot so rak, bolezni srca in ožilja, diabetes tipa 2 in nevrodegenerativne motnje (Dang in sod., 2009; Kreiling in sod., 2011; Maures in sod., 2011; Pasque in sod., 2011; Ni in sod., 2012; Ivanov in sod., 2013; Hu in sod., 2014; Barger in sod., 2015, str. 3), kar kaže na to, da lahko te bioaktivne diete vplivajo na procese staranja s spreminjanjem kromatinskih profilov, ki se pojavljajo tudi pri kalorični omejitvi (Raddatz in sod., 2013; Morris in sod., 2019).

Skrajna omejitev vnosa kalorij lahko povzroči več škodljivih učinkov na zdravje, kot so amenoreja, neplodnost, sarkopenija, osteoporoza in imunske

pomanjkljivosti. Zato bo pomembno preučiti te negativne stranske učinke pri osebah, ki imajo omejen vnos kalorij, a niso podhranjene. Dejansko so potrebne eksperimentalne študije za oceno optimalnega vnosa kalorij ter sestave makro- in mikrohranil, potrebnih za zdravo staranje ljudi, na podlagi starosti, spola, genotipa in porabe energije. Čeprav je prilagoditev vnosa in sestave hrane lahko realna in koristna, strogo omejevanje vnosa kalorij, ki ima velike koristi za zdravje, za večino ljudi ni zaželena možnost. Zdravila, ki ciljajo na poti zaznavanja hranil, da bi dosegli zdravstvene koristi kalorične omejitve, so realna možnost, vendar je treba proučiti učinke dolgotrajnega jemanja (Fontana in sod., 2010).

5.2 USMERJENO »ZDRAVLJENJE« ČLOVEŠKEGA STARANJA

Najdaljša pričakovana življenjska doba ljudi naj bi bila približno 115 let. Stoletniki ne živijo le dlje od večine, ampak imajo tudi dodatnih 20 do 30 let zdravja in krajše obdobje bolevnosti ob koncu življenja. Odkriti so bili nekateri mehanizmi, na katerih temeljijo ta dodatna leta zdravja (Milman in Barzilai, 2016). Prehrana, gibanje in drugi dejavniki življenjskega sloga lahko vsekakor podaljšajo zdravje, vendar bodo za doseganje izredno podaljšanega zdravja stoletnikov verjetno potrebna zdravila (Barzilai in sod., 2016).

Na britanskem Nacionalnem zdravstvenem inštitutu (National Institutes of Health (NIH)) se zavedajo, da je staranje mogoče usmeriti, zato so razvili program za testiranje ukrepov (Interventions Testing Program (ITP)) NIA. Program ITP preizkuša diete, zdravila ali druge posege, da bi ugotovil, ali preprečujejo bolezni in podaljšujejo življenjsko dobo na gensko heterogenih miših (<http://www.nia.nih.gov/research/dab/interventions-testing-program-ity>). Ta program se izvaja v več centrih, da lahko nadzorujejo okoljske razlike, značilne za posamezni laboratorij, testiranje pa se izvaja na samcih in samicah (Miller in sod., 2007; Nadon in sod., 2008). Glavne ugotovitve ITP so, da izmed 26-tih do zdaj ocenjenih zdravil kandidatov šest (nordihidroguaiaretska kislina, aspirin, akarboza, protandim, rapamicin in 17 α -estradiol) podaljša življenje pri vsaj enem mišjem spolu. Študije rapamicina so dale najbolj prepričljive dokaze za usmerjanje staranja. Če se rapamicin uživa v poznih letih življenja, podaljša življenjsko dobo, upočasnjuje staranje v odvisnosti od odmerka, kaže različne učinke glede na spol in deluje sinergistično z metforminom (Strong in sod., 2008; Harrison in sod., 2009; Miller in sod., 2011; Wilkinson in sod., 2012; Harrison in sod., 2014; Barzilai in sod., 2016).

Nekatera zdravila so pokazala zanimive učinke tudi pri ljudeh. Na primer, akarboza ne preprečuje le sladkorne bolezni, temveč tudi hipertenzijo in srčno-žilne dogodke (Chiasson in sod., 2003). Uporaba rapamicina izboljša odzivnost na cepiva pri starejših, kar kaže, da ima lahko to zdravilo, usmerjeno na starost, posebne indikacije pri imunski pomanjkljivosti starejših oseb. Metformin je še posebej obetaven, saj so objavljena klinična preskušanja in kohortne študije

pokazale znatno zmanjšanje (do 30 %) tveganja za sladkorno bolezen tipa 2, srčno-žilne bolezni in kognitivni upad (Barzilai in sod., 2016). V opazovalnih študijah so poročali o podobnem zmanjšanju pri raku, demenci in skupni umrljivosti. Metformin je v več kot 60-tih letih uporabe pokazal odličen varnostni profil in je cenovno ugodno generično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (Barzilai in sod., 2018).

6 ZAKLJUČEK

Pri ljudeh, ki preživijo 100 let in več, se na splošno začne invalidnost šele v devetdesetih letih. Pri tistih, ki preživijo do skrajne starosti, na primer nad 105 let, je prav tako značilno postopno zmanjševanje obolevnosti. Najstarejši med starimi posamezniki se zdijo tudi fenotipsko bolj homogeni v primerjavi z ljudmi, ki preživijo »le« 100 let. Številne študije genoma pri stoletnikih so prinesle le zelo malo statistično pomembnih ugotovitev (Sebastiani in Perls, 2012).

Verjetnost zdravega staranja je odvisna od zapletenih interakcij med geni in okoljem. Z uporabo bioloških in genskih raziskav je mogoče ugotoviti, zakaj se nekateri ljudje starajo počasneje ali hitreje kot drugi. Razpoložljivi dokazi potrjujejo, da je človekovo staranje posledica ravnovesja med genskimi poškodbami in popravnimi procesi, na katere vplivajo dejavniki okolja in genske razlike med ljudmi (Melzer in sod., 2020).

Epigenetski dejavniki vključujejo vplive okolja in izbiro življenjskega sloga, pa tudi mikrobiom (Dato in sod., 2017). Zlasti slednji je zanimiv za nadaljnje raziskave. Epigenomske spremembe med staranjem močno vplivajo na celično funkcijo in odpornost proti stresu (Booth in Brunet, 2016). Nadaljnje delo, namenjeno razumevanju od starosti odvisnih epigenetskih sprememb, bo morda privedlo do ključnih vpogledov v proces staranja in razvoja načinov za odložitev ali celo obrnitev sprememb in preprečitev starostnih bolezni (Morris in sod., 2019).

Ali bo poznavanje genskih razlik, povezanih s staranjem, kdaj omogočilo osebne napovedi za poznejša leta? V prihodnjih letih bomo o staranju ljudi z boljšo fenotipizacijo bioloških značilnosti staranja izvedeli veliko več. Večji vzorci ter sekvenciranje DNA in povezane študije proteomike, izražanja genov in epigenetike bodo zajele več genskih razlik med posamezniki in pomagale razkriti mehanizme učinkov teh genskih sprememb. Odkritih bo več dokazov o poteh staranja, vključno z novimi potmi, ki bi lahko postale cilj zdravljenja ali ponudile nove možnosti preprečevanja (Melzer in sod., 2020). Prav tako bo pomembno ugotoviti, ali je za popolno korist potrebno dolgotrajno zdravljenje z zdravili ali pa je to mogoče doseči z zdravljenjem v poznejših letih (Fontana in sod., 2010). Človeška genetika bo omogočala vse več vpogleda v staranje in igrala pomembno vlogo pri iskanju načinov, s katerimi bi lahko upočasnili staranje in tako pomagali ljudem do zdravega staranja (Melzer in sod., 2020).

LITERATURA

- Aguilo, F., Zhou, M.-M., in Walsh, M. J. (2011). Long Noncoding RNA, Polycomb, and the Ghosts Haunting INK4b-ARF-INK4a Expression. *Cancer Research*, 71(16), 5365–5369.
- Amaral, P. P., Dinger, M. E., Mercer, T. R., in Mattick, J. S. (2008). The Eukaryotic Genome as an RNA Machine. *Science*, 319(5871), 1787–1789. <https://doi.org/10.1126/science.1155472>
- Andersen, S. L., Sebastiani, P., Dworkis, D. A., Feldman, L., in Perls, T. T. (2012). Health Span Approximates Life Span Among Many Supercentenarians: Compression of Morbidity at the Approximate Limit of Life Span. *The Journals of Gerontology: Series A*, 67A(4), 395–405. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr223>
- Arai, Y., Inagaki, H., Takayama, M., Abe, Y., Saito, Y., Takebayashi, T., Gondo, Y., in Hirose, N. (2014). Physical Independence and Mortality at the Extreme Limit of Life Span: Supercentenarians Study in Japan. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(4), 486–494. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt146>
- Arai, Y., Martin-Ruiz, C. M., Takayama, M., Abe, Y., Takebayashi, T., Koyasu, S., Suematsu, M., Hirose, N., in von Zglinicki, T. (2015). Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. *EBioMedicine*, 2(10), 1549–1558. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.029>
- Argon, Y., in Gidalevitz, T. (2015). Candidate Genes That Affect Aging Through Protein Homeostasis. In P. Atzmon Gil (Ed.), *Longevity Genes: A Blueprint for Aging* (pp. 45–72). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2404-2_2
- Ash, A. S., Kroll-Desrosiers, A. R., Hoaglin, D. C., Christensen, K., Fang, H., in Perls, T. T. (2015). Are Members of Long-Lived Families Healthier Than Their Equally Long-Lived Peers? Evidence From the Long Life Family Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 70(8), 971–976. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv015>
- Austad, S. N., in Fischer, K. E. (2016). Sex Differences in Lifespan. *Cell Metabolism*, 23(6), 1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.019>
- Aw, D., Silva, A. B., in Palmer, D. B. (2007). Immunosenescence: Emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 120(4), 435–446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x>
- Barger, J. L., Anderson, R. M., Newton, M. A., Silva, C. da, Vann, J. A., Pugh, T. D., Someya, S., Prolla, T. A., in Weindruch, R. (2015). A Conserved Transcriptional Signature of Delayed Aging and Reduced Disease Vulnerability Is Partially Mediated by SIRT3. *PLOS ONE*, 10(4), e0120738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120738>
- Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B., in Espeland, M. A. (2016). Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metabolism*, 23(6), 1060–1065. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011>
- Barzilai, N., Cuervo, A. M., in Austad, S. (2018). Aging as a Biological Target for Prevention and Therapy. *JAMA*, 320(13), 1321–1322. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9562>
- Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., in Bartke, A. (2012). The Critical Role of Metabolic Pathways in Aging. *Diabetes*, 61(6), 1315–1322. <https://doi.org/10.2337/db11-1300>
- Berg, N. van den, Rodríguez-Girondo, M., de Craen, A. J. M., Houwing-Duistermaat, J. J., Beekman, M., in Slagboom, P. E. (2018). Longevity Around the Turn of the 20th Century: Life-Long Sustained Survival Advantage for Parents of Today's Nonagenarians. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(10), 1295–1302. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly049>
- Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes in Development*, 16(1), 6–21. <https://doi.org/10.1101/gad.947102>
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), 396–398. <https://doi.org/10.1038/nature05913>
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., in Lin, J. (2015). Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193–1198. <https://doi.org/10.1126/science.aab3389>
- Booth, L. N., in Brunet, A. (2016). The Aging Epigenome. *Molecular Cell*, 62(5), 728–744. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.013>
- Chan, G. K., in Duque, G. (2002). Age-Related Bone Loss: Old Bone, New Facts. *Gerontology*, 48(2), 62–71. <https://doi.org/10.1159/000048929>

- Cheung, P., Vallania, F., Warsinske, H. C., Donato, M., Schaffert, S., Chang, S. E., Dvorak, M., Dekker, C. L., Davis, M. M., Utz, P. J., Khatri, P., in Kuo, A. J. (2018). Single-Cell Chromatin Modification Profiling Reveals Increased Epigenetic Variations with Aging. *Cell*, 173(6), 1385-1397.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.079>
- Chiasson, J.-L., Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M., in for The STOP-NIDDM Trial Research Group. (2003). Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose ToleranceThe STOP-NIDDM Trial. *JAMA*, 290(4), 486-494. <https://doi.org/10.1001/jama.290.4.486>
- Chinn, I. K., Blackburn, C. C., Manley, N. R., in Sempowski, G. D. (2012). Changes in primary lymphoid organs with aging. *Seminars in Immunology*, 24(5), 309-320. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.005>
- Christensen, K., Johnson, T. E., in Vaupel, J. W. (2006). The quest for genetic determinants of human longevity: Challenges and insights. *Nature Reviews Genetics*, 7(6), 436-448. <https://doi.org/10.1038/nrg1871>
- Christensen, K., McGue, M., Petersen, I., Jeune, B., in Vaupel, J. W. (2008). Exceptional longevity does not result in excessive levels of disability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(36), 13274-13279. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804931105>
- Cole, J. J., Robertson, N. A., Rather, M. I., Thomson, J. P., McBryan, T., Sproul, D., Wang, T., Brock, C., Clark, W., Ideker, T., Meehan, R. R., Miller, R. A., Brown-Borg, H. M., in Adams, P. D. (2017). Diverse interventions that extend mouse lifespan suppress shared age-associated epigenetic changes at critical gene regulatory regions. *Genome Biology*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1185-3>
- Colman, R. J., Anderson, R. M., Johnson, S. C., Kastman, E. K., Kosmatka, K. J., Beasley, T. M., Allison, D. B., Cruzen, C., Simmons, H. A., Kemnitz, J. W., in Weindruch, R. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5937), 201-204. <https://doi.org/10.1126/science.1173635>
- Costa, F. F. (2008). Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene*, 410(1), 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2007.12.008>
- Dang, W., Steffen, K. K., Perry, R., Dorsey, J. A., Johnson, F. B., Shilatifard, A., Kaeberlein, M., Kennedy, B. K., in Berger, S. L. (2009). Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature*, 459(7248), 802-807. <https://doi.org/10.1038/nature08085>
- Dato, S., Rose, G., Crocco, P., Monti, D., Garagnani, P., Franceschi, C., in Passarino, G. (2017). The genetics of human longevity: An intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mechanisms of Ageing and Development*, 165, 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.03.011>
- Deeks, S. G. (2011). HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annual Review of Medicine*, 62(1), 141-155. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042909-093756>
- Duggal, N. A., Niemi, G., Harridge, S. D. R., Simpson, R. J., in Lord, J. M. (2019). Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nature Reviews Immunology*, 19(9), 563-572. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0177-9>
- Dunham, I., Kundaje, A., Aldred, S. F., Collins, P. J., Davis, C. A., Doyle, F., Epstein, C. B., Frietze, S., Harrow, J., Kaul, R., Khaitan, J., Lajoie, B. R., Landt, S. G., Lee, B.-K., Pauli, F., Rosenbloom, K. R., Sabo, P., Safi, A., Sanyal, A., ... HudsonAlpha Institute, C., UC Irvine, Stanford group (data production and analysis). (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*, 489(7414), 57-74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>
- Dupont, C., Armant, D. R., in Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(5), 351-357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., in Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457-463. <https://doi.org/10.1038/nature02625>
- Erikson, G. A., Bodian, D. L., Rueda, M., Molparia, B., Scott, E. R., Scott-Van Zeeland, A. A., Topol, S. E., Wineinger, N. E., Niederhuber, J. E., Topol, E. J., in Torkamani, A. (2016). Whole-Genome Sequencing of a Healthy Aging Cohort. *Cell*, 165(4), 1002-1011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.022>

- Evert, J., Lawler, E., Bogan, H., in Perls, T. (2003). Morbidity Profiles of Centenarians: Survivors, Delayers, and Escapers. *The Journals of Gerontology: Series A*, 58(3), M232–M237. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.M232>
- Fogel, R. W. (2004). Changes in the Process of Aging during the Twentieth Century: Findings and Procedures of the Early Indicators Project. *Population and Development Review*, 30, 19–47.
- Fontana, L., Partridge, L., in Longo, V. D. (2010). Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans. *Science*, 328(5976), 321–326. <https://doi.org/10.1126/science.1172539>
- Foxman, B. (2014). Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y.-Z., ... Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10604–10609.
- Franceschi, C., in Campisi, J. (2014). Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(Suppl_1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Fuggle, N. R., Westbury, L. D., Syddall, H. E., Duggal, N. A., Shaw, S. C., Maslin, K., Dennison, E. M., Lord, J., in Cooper, C. (2018). Relationships between markers of inflammation and bone density: Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Osteoporosis International*, 29(7), 1581–1589. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4503-z>
- Ghildiyal, M., in Zamore, P. D. (2009). Small silencing RNAs: An expanding universe. *Nature Reviews Genetics*, 10(2), 94–108. <https://doi.org/10.1038/nrg2504>
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., in Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–615. <https://doi.org/10.1038/nri3041>
- Goll, M. G., in Bestor, T. H. (2005). Eukaryotic Cytosine Methyltransferases. *Annual Review of Biochemistry*, 74(1), 481–514. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.010904.153721>
- Grammatikakis, I., Panda, A. C., Abdelmohsen, K., in Gorospe, M. (2014). Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)*, 6(12), 992–1009.
- Greer, E. L., in Shi, Y. (2012). Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 13(5), 343–357. <https://doi.org/10.1038/nrg3173>
- Grounds, M. D. (2002). Reasons for the degeneration of ageing skeletal muscle: A central role for IGF-1 signalling. *Biogerontology*, 3(1), 19–24. <https://doi.org/10.1023/A:1015234709314>
- Harrison, D. E., Strong, R., Allison, D. B., Ames, B. N., Astle, C. M., Atamna, H., Fernandez, E., Flurkey, K., Javors, M. A., Nadon, N. L., Nelson, J. F., Pletcher, S., Simpkins, J. W., Smith, D., Wilkinson, J. E., in Miller, R. A. (2014). Acarbose, 17- α -estradiol, and nordihydroguaiaretic acid extend mouse lifespan preferentially in males. *Aging Cell*, 13(2), 273–282. <https://doi.org/10.1111/acel.12170>
- Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., Nadon, N. L., Wilkinson, J. E., Frenkel, K., Carter, C. S., Pahor, M., Javors, M. A., Fernandez, E., in Miller, R. A. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 460(7253), 392–395. <https://doi.org/10.1038/nature08221>
- Hashimoto, K., Kouno, T., Ikawa, T., Hayatsu, N., Miyajima, Y., Yabukami, H., Terooatea, T., Sasaki, T., Suzuki, T., Valentine, M., Pascarella, G., Okazaki, Y., Suzuki, H., Shin, J. W., Minoda, A., Taniuchi, I., Okano, H., Arai, Y., Hirose, N., in Carninci, P. (2019). Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(48), 24242–24251. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907883116>
- Herskind, A. M., McGue, M., Holm, N. V., Sørensen, T. I. A., Harvald, B., in Vaupel, J. W. (1996). The heritability of human longevity: A population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Human Genetics*, 97(3), 319–323. <https://doi.org/10.1007/BF02185763>
- Hjelmborg, J. vB., Iachine, I., Skytthe, A., Vaupel, J. W., McGue, M., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Pedersen, N. L., in Christensen, K. (2006). Genetic influence on human lifespan and longevity. *Human Genetics*, 119(3), 312. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0144-y>

- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), 3156. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
- Horvath, S., Pirazzini, C., Bacalini, M., Gentilini, D., Di Blasio, A., Delledonne, M., Mari, D., Arosio, B., Monti, D., Passarino, G., De Rango, F., D'Aquila, P., Giuliani, C., Marasco, E., Collino, S., Descombes, P., Garagnani, P., in Franceschi, C. (2015). Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging*, 7(12), 1159–1170. <https://doi.org/10.18632/aging.100861>
- Hu, Z., Chen, K., Xia, Z., Chavez, M., Pal, S., Seol, J.-H., Chen, C.-C., Li, W., in Tyler, J. K. (2014). Nucleosome loss leads to global transcriptional up-regulation and genomic instability during yeast aging. *Genes in Development*, 28(4), 396–408. <https://doi.org/10.1101/gad.233221.113>
- Ivanov, A., Pawlikowski, J., Manoharan, I., van Tuyn, J., Nelson, D. M., Rai, T. S., Shah, P. P., Hewitt, G., Korolchuk, V. I., Passos, J. F., Wu, H., Berger, S. L., in Adams, P. D. (2013). Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence. *Journal of Cell Biology*, 202(1), 129–143. <https://doi.org/10.1083/jcb.201212110>
- Johnson, F. B., Sinclair, D. A., in Guarente, L. (1999). Molecular Biology of Aging. *Cell*, 96(2), 291–302. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80567-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80567-X)
- Kanungo, M. S. (1980). *Biochemistry of ageing*. Academic Press.
- Kanungo, M. S. (1994). *Genes and aging*. Cambridge University Press.
- Kaplanis, J., Gordon, A., Shor, T., Weissbrod, O., Geiger, D., Wahl, M., Gershovits, M., Markus, B., Sheikh, M., Gymrek, M., Bhatia, G., MacArthur, D. G., Price, A. L., in Erlich, Y. (2018). Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives. *Science*, 360(6385), 171–175. <https://doi.org/10.1126/science.aam9309>
- Kawai, K., Gebremeskel, B. G., in Acosta, C. J. (2014). Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective. *BMJ Open*, 4(6), e004833. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>
- Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504–512. <https://doi.org/10.1038/nature08980>
- Kerber, R. A., O'Brien, E., Smith, K. R., in Cawthon, R. M. (2001). Familial Excess Longevity in Utah Genealogies. *The Journals of Gerontology: Series A*, 56(3), B130–B139. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.B130>
- Kidd, J. M., Cooper, G. M., Donahue, W. F., Hayden, H. S., Sampas, N., Graves, T., Hansen, N., Teague, B., Alkan, C., Antonacci, F., Haugen, E., Zerr, T., Yamada, N. A., Tsang, P., Newman, T. L., Tüzün, E., Cheng, Z., Ebling, H. M., Tusneem, N., ... Eichler, E. E. (2008). Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. *Nature*, 453(7191), 56–64. <https://doi.org/10.1038/nature06862>
- Kilic, U., Gok, O., Erenberk, U., Dundaroz, M. R., Torun, E., Kucukardali, Y., Elibol-Can, B., Uysal, O., in Dundar, T. (2015). A Remarkable Age-Related Increase in SIRT1 Protein Expression against Oxidative Stress in Elderly: SIRT1 Gene Variants and Longevity in Human. *PLOS ONE*, 10(3), e0117954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117954>
- Kour, S., in Rath, P. C. (2016). Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 26, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.001>
- Kreiling, J. A., Tamamori-Adachi, M., Sexton, A. N., Jeyapalan, J. C., Munoz-Najar, U., Peterson, A. L., Manivannan, J., Rogers, E. S., Pchelintsev, N. A., Adams, P. D., in Sedivy, J. M. (2011). Age-associated increase in heterochromatic marks in murine and primate tissues. *Aging Cell*, 10(2), 292–304. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00666.x>
- Kumar, V., Westra, H.-J., Karjalainen, J., Zhernakova, D. V., Esko, T., Hrdlickova, B., Almeida, R., Zhernakova, A., Reinmaa, E., Vösa, U., Hofker, M. H., Fehrmann, R. S. N., Fu, J., Withoff, S., Metspalu, A., Franke, L., in Wijmenga, C. (2013). Human Disease-Associated Genetic Variation Impacts Large Intergenic Non-Coding RNA Expression. *PLOS Genetics*, 9(1), e1003201. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003201>
- Lakatta, E. G. (2000). Cardiovascular aging in health. *Clinics in Geriatric Medicine*, 16(3), 419–443. [https://doi.org/10.1016/S0749-0690\(05\)70021-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0690(05)70021-5)
- Li, Y., Daniel, M., in Tollefsbol, T. O. (2011). Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. *BMC Medicine*, 9(1), 98. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-98>

- Ljungquist, B., Berg, S., Lanke, J., McClearn, G. E., in Pedersen, N. L. (1998). The Effect of Genetic Factors for Longevity: A Comparison of Identical and Fraternal Twins in the Swedish Twin Registry. *The Journals of Gerontology: Series A*, 53A(6), M441–M446. <https://doi.org/10.1093/gerona/53A.6.M441>
- Longo, V. D., Di Tano, M., Mattson, M. P., in Guidi, N. (2021). Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nature Aging*, 1(1), 47–59. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00013-3>
- Maegawa, S., Lu, Y., Tahara, T., Lee, J. T., Madzo, J., Liang, S., Jelinek, J., Colman, R. J., in Issa, J.-P. J. (2017). Caloric restriction delays age-related methylation drift. *Nature Communications*, 8(1), 539. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00607-3>
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorf, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., Chakravarti, A., Cho, J. H., Guttmacher, A. E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E., Rotimi, C. N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A. S., ... Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(7265), 747–753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Martinez-Jimenez, C. P., Eling, N., Chen, H.-C., Vallejos, C. A., Kolodziejczyk, A. A., Connor, F., Stojic, L., Rayner, T. F., Stubbington, M. J. T., Teichmann, S. A., Roche, M. de la, Marioni, J. C., in Odom, D. T. (2017). Aging increases cell-to-cell transcriptional variability upon immune stimulation. *Science*, 355(6332), 1433–1436. <https://doi.org/10.1126/science.aah4115>
- Mattick, J. S., in Rinn, J. L. (2015). Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nature Structural & Molecular Biology*, 22(1), 5–7. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2942>
- Maures, T. J., Greer, E. L., Hauswirth, A. G., in Brunet, A. (2011). The H3K27 demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* lifespan in a germline-independent, insulin-dependent manner. *Aging Cell*, 10(6), 980–990. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00738.x>
- Mayer, P. J. (1991). Inheritance of longevity evinces no secular trend among members of six New England families born 1650–1874. *American Journal of Human Biology*, 3(1), 49–58. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1310030109>
- McCay, C. M., Crowell, M. F., in Maynard, L. A. (1935). The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size: One Figure. *The Journal of Nutrition*, 10(1), 63–79. <https://doi.org/10.1093/jn/10.1.63>
- McGue, M., Vaupel, J. W., Holm, N., in Harvald, B. (1993). Longevity Is Moderately Heritable in a Sample of Danish Twins Born 1870–1880. *Journal of Gerontology*, 48(6), B237–B244. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.6.B237>
- McLean, H. Q., Thompson, M. G., Sundaram, M. E., Kieke, B. A., Gaglani, M., Murthy, K., Piedra, P. A., Zimmerman, R. K., Nowalk, M. P., Raviotta, J. M., Jackson, M. L., Jackson, L., Ohmit, S. E., Petrie, J. G., Monto, A. S., Meece, J. K., Thaker, S. N., Clippard, J. R., Spencer, S. M., ... Belongia, E. A. (2015). Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During 2012–2013: Variable Protection by Age and Virus Type. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(10), 1529–1540. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu647>
- Meij, J. J., Bodegom, D. V., Ziem, J. B., Amankwa, J., Polderman, A. M., Kirkwood, T. B. L., Craen, A. J. M. D., Zwaan, B. J., in Westendorp, R. G. J. (2009). Quality–quantity trade-off of human offspring under adverse environmental conditions. *Journal of Evolutionary Biology*, 22(5), 1014–1023. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2009.01713.x>
- Melzer, D., Pilling, L. C., in Ferrucci, L. (2020). The genetics of human ageing. *Nature Reviews. Genetics*, 21(2), 88–101. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0183-6>
- Miller, R. A., Harrison, D. E., Astle, C. M., Baur, J. A., Boyd, A. R., de Cabo, R., Fernandez, E., Flurkey, K., Javors, M. A., Nelson, J. F., Orihuela, C. J., Pletcher, S., Sharp, Z. D., Sinclair, D., Starnes, J. W., Wilkinson, J. E., Nadon, N. L., in Strong, R. (2011). Rapamycin, But Not Resveratrol or Simvastatin, Extends Life Span of Genetically Heterogeneous Mice. *The Journals of Gerontology: Series A*, 66A(2), 191–201. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq178>
- Miller, R. A., Harrison, D. E., Astle, C. M., Floyd, R. A., Flurkey, K., Hensley, K. L., Javors, M. A., Leeuwenburgh, C., Nelson, J. F., Ongini, E., Nadon, N. L., Warner, H. R., in Strong, R. (2007). An aging Interventions Testing Program: Study design and interim report. *Aging Cell*, 6(4), 565–575. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00311.x>

- Milman, S., in Barzilai, N. (2016). Dissecting the Mechanisms Underlying Unusually Successful Human Health Span and Life Span. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(1), a025098. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025098>
- Mitchell, B. D., Hsueh, W.-C., King, T. M., Pollin, T. I., Sorkin, J., Agarwala, R., Schäffer, A. A., in Shuldiner, A. R. (2001). Heritability of life span in the Old Order Amish. *American Journal of Medical Genetics*, 102(4), 346–352. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1483>
- Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., in Rockwood, K. (2002). Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatrics*, 2(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-2-1>
- Morris, B. J. (2013). Seven sins for seven deadly diseases of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 56, 133–171. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525>
- Morris, B. J., Willcox, B. J., in Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1718–1744. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>
- Murabito, J. M., Yuan, R., in Lunetta, K. L. (2012). The Search for Longevity and Healthy Aging Genes: Insights From Epidemiological Studies and Samples of Long-Lived Individuals. *The Journals of Gerontology: Series A*, 67A(5), 470–479. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls089>
- Nadon, N. L., Strong, R., Miller, R. A., Nelson, J., Javors, M., Sharp, Z. D., Peralba, J. M., in Harrison, D. E. (2008). Design of aging intervention studies: The NIA interventions testing program. *AGE*, 30(4), 187–199. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9048-1>
- Nakano, K., Whitaker, J. W., Boyle, D. L., Wang, W., in Firestein, G. S. (2013). DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(1), 110–117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201526>
- Ni, Z., Ebata, A., Alipanahramandi, E., in Lee, S. S. (2012). Two SET domain containing genes link epigenetic changes and aging in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 11(2), 315–325. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00785.x>
- Oeppen, J., in Vaupel, J. W. (2002). Broken Limits to Life Expectancy. *Science*, 296(5570), 1029. <https://doi.org/10.1126/science.1069675>
- Pagiatakis, C., Musolino, E., Gornati, R., Bernardini, G., in Papait, R. (2021). Epigenetics of aging and disease: A brief overview. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(4), 737–745. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01430-0>
- Panzeri, I., Rossetti, G., in Pagani, M. (2016). Chapter 4—Basic Principles of Noncoding RNAs in Epigenetics. In T. O. Tollefsbol (Ed.), *Medical Epigenetics* (pp. 47–63). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803239-8.00004-1>
- Papait, R., Cattaneo, P., Kunderfranco, P., Greco, C., Carullo, P., Guffanti, A., Viganò, V., Stirparo, G. G., Latronico, M. V. G., Hasenfuss, G., Chen, J., in Condorelli, G. (2013). Genome-wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(50), 20164–20169. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315155110>
- Pasque, V., Halley-Stott, R. P., Gillich, A., Garrett, N., in Gurdon, J. B. (2011). Epigenetic stability of repressed states involving the histone variant macroH2A revealed by nuclear transfer to *Xenopus* oocytes. *Nucleus*, 2(6), 533–539. <https://doi.org/10.4161/nucl.2.6.17799>
- Pavlidis, N., Stanta, G., in Audisio, R. A. (2012). Cancer prevalence and mortality in centenarians: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 83(1), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.09.007>
- Pedersen, J. K., Elo, I. T., Schupf, N., Perls, T. T., Stallard, E., Yashin, A. I., in Christensen, K. (2017). The Survival of Spouses Marrying Into Longevity-Enriched Families. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(1), 109–114. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw159>
- Perls, T. T., Wilmoth, J., Levenson, R., Drinkwater, M., Cohen, M., Bogan, H., Joyce, E., Brewster, S., Kunkel, L., in Puca, A. (2002). Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(12), 8442–8447. <https://doi.org/10.1073/pnas.122587599>
- Peschansky, V. J., in Wahlestedt, C. (2014). Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics*, 9(1), 3–12. <https://doi.org/10.4161/epi.27473>

- Peterson, C. L., in Laniel, M.-A. (2004). Histones and histone modifications. *Current Biology*, 14(14), R546–R551. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.07.007>
- Philippe, P., in Opitz, J. M. (1978). Familial correlations of longevity: An isolate-based study. *American Journal of Medical Genetics*, 2(2), 121–129. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320020203>
- Pilling, L. C., Atkins, J. L., Duff, M. O., Beaumont, R. N., Jones, S. E., Tyrrell, J., Kuo, C.-L., Ruth, K. S., Tuke, M. A., Yaghootkar, H., Wood, A. R., Murray, A., Weedon, M. N., Harries, L. W., Kuchel, G. A., Ferrucci, L., Frayling, T. M., in Melzer, D. (2017). Red blood cell distribution width: Genetic evidence for aging pathways in 116,666 volunteers. *PLOS ONE*, 12(9), e0185083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185083>
- Raddatz, G., Hagemann, S., Aran, D., Söhle, J., Kulkarni, P. P., Kaderali, L., Hellman, A., Winnefeld, M., in Lyko, F. (2013). Aging is associated with highly defined epigenetic changes in the human epidermis. *Epigenetics & Chromatin*, 6(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1756-8935-6-36>
- Raj, K. (2018). Chapter 4—The Epigenetic Clock and Aging. In A. Moskalev in A. M. Vaiserman (Eds.), *Epigenetics of Aging and Longevity* (Vol. 4, pp. 95–118). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811060-7.00004-8>
- Ricaño-Ponce, I., in Wijmenga, C. (2013). Mapping of Immune-Mediated Disease Genes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14(1), 325–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153450>
- Robert, L., Labat-Robert, J., in Robert, A. M. (2010). Genetic, epigenetic and posttranslational mechanisms of aging. *Biogerontology*, 11(4), 387–399. <https://doi.org/10.1007/s10522-010-9262-y>
- Roth, G. S. (1995). Changes in tissue responsiveness to hormones and neurotransmitters during aging. *Experimental Gerontology*, 30(3), 361–368. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(94\)00029-3](https://doi.org/10.1016/0531-5565(94)00029-3)
- Schächter, F., Faure-Delanef, L., Guénot, F., Rouger, H., Froguel, P., Lesueur-Ginot, L., in Cohen, D. (1994). Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics*, 6(1), 29–32. <https://doi.org/10.1038/ng0194-29>
- Schoenhofen, E. A., Wyszynski, D. F., Andersen, S., Pennington, J., Young, R., Terry, D. F., in Perls, T. T. (2006). Characteristics of 32 Supercentenarians. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(8), 1237–1240. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00826.x>
- Schoenmaker, M., de Craen, A. J. M., de Meijer, P. H. E. M., Beekman, M., Blauw, G. J., Slagboom, P. E., in Westendorp, R. G. J. (2006). Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: The Leiden Longevity Study. *European Journal of Human Genetics*, 14(1), 79–84. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201508>
- Schuyler, R. P., Merkel, A., Raineri, E., Altucci, L., Vellenga, E., Martens, J. H. A., Pourfarzad, F., Kuijpers, T. W., Burden, F., Farrow, S., Downes, K., Ouwehand, W. H., Clarke, L., Datta, A., Lowy, E., Flicek, P., Frontini, M., Stunnenberg, H. G., Martín-Subero, J. I., ... Heath, S. (2016). Distinct Trends of DNA Methylation Patterning in the Innate and Adaptive Immune Systems. *Cell Reports*, 17(8), 2101–2111. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.054>
- Sebastiani, P., in Perls, T. T. (2012). The Genetics of Extreme Longevity: Lessons from the New England Centenarian Study. *Frontiers in Genetics*, 3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00277>
- Siebold, A. P., Banerjee, R., Tie, F., Kiss, D. L., Moskowitz, J., in Harte, P. J. (2010). Polycomb Repressive Complex 2 and Trithorax modulate *Drosophila* longevity and stress resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(1), 169–174.
- Sinha, J. K., Ghosh, S., Swain, U., Giridharan, N. V., in Raghunath, M. (2014). Increased macromolecular damage due to oxidative stress in the neocortex and hippocampus of WNIN/Ob, a novel rat model of premature aging. *Neuroscience*, 269, 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.040>
- Smith, K. R., Mineau, G. P., in Bean, L. L. (2002). Fertility and post-reproductive longevity. *Social Biology*, 49(3–4), 185–205. <https://doi.org/10.1080/19485565.2002.9989058>
- Soerensen, M. (2012). Genetic variation and human longevity. *Danish Medical Journal*, 59(5), B4454.
- Strong, R., Miller, R. A., Astle, C. M., Floyd, R. A., Flurkey, K., Hensley, K. L., Javors, M. A., Leeuwenburgh, C., Nelson, J. F., Ongini, E., Nadon, N. L., Warner, H. R., in Harrison, D. E. (2008). Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell*, 7(5), 641–650. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00414.x>
- Takata, H., Ishii, T., Suzuki, M., Sekiguchi, S., in Iri, H. (1987). INFLUENCE OF MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX REGION GENES ON HUMAN LONGEVITY AMONG

- OKINAWAN-JAPANESE CENTENARIANS AND NONAGENARIANS. *The Lancet*, 330(8563), 824–826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91015-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91015-4)
- Tasselli, L., in Chua, K. F. (2015). Methylation gets into rhythm with NAD + -SIRT1. *Nature Structural & Molecular Biology*, 22(4), 275–277. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3004>
- Taylor, B. J., in Johnson, B. D. (2010). The Pulmonary Circulation and Exercise Responses in the Elderly. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 31(05), 528–538. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265894>
- Temby, O. F., in Smith, K. R. (2014). THE ASSOCIATION BETWEEN ADULT MORTALITY RISK AND FAMILY HISTORY OF LONGEVITY: THE MODERATING EFFECTS OF SOCIOECONOMIC STATUS. *Journal of Biosocial Science*, 46(6), 703–716. <https://doi.org/10.1017/S0021932013000515>
- Trintinaglia, L., Bandinelli, L. P., Grassi-Oliveira, R., Petersen, L. E., Anzolin, M., Correa, B. L., Schuch, J. B., in Bauer, M. E. (2018). Features of Immunosenescence in Women Newly Diagnosed With Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, 9, 1651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01651>
- Valinluck, V., in Sowers, L. C. (2007). Endogenous Cytosine Damage Products Alter the Site Selectivity of Human DNA Maintenance Methyltransferase DNMT1. *Cancer Research*, 67(3), 946–950.
- Wei, J.-W., Huang, K., Yang, C., in Kang, C.-S. (2017). Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncology Reports*, 37(1), 3–9. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5236>
- Wilkinson, J. E., Burmeister, L., Brooks, S. V., Chan, C.-C., Friedline, S., Harrison, D. E., Hejtmancik, J. F., Nadon, N., Strong, R., Wood, L. K., Woodward, M. A., in Miller, R. A. (2012). Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell*, 11(4), 675–682. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00832.x>
- Willcox, D. C., Willcox, B. J., Wang, N.-C., He, Q., Rosenbaum, M., in Suzuki, M. (2008). Life at the extreme limit: Phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(11), 1201–1208. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.11.1201>
- Xiao, F.-H., He, Y.-H., Li, Q.-G., Wu, H., Luo, L.-H., in Kong, Q.-P. (2015). A Genome-Wide Scan Reveals Important Roles of DNA Methylation in Human Longevity by Regulating Age-Related Disease Genes. *PLOS ONE*, 10(3), e0120388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120388>
- Young, R. D. (2018). Validated Living Worldwide Supercentenarians, Living and Recently Deceased: February 2018. *Rejuvenation Research*, 21(1), 67–69. <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2057>
- Yu, H. (2009). [Epigenetics: Advances of non-coding RNAs regulation in mammalian cells]. *Yi Chuan = Hereditas*, 31(11), 1077–1086. <https://doi.org/10.3724/sp.j.1005.2009.01077>

Naslov avtorice:

Dr. Maruška Budič, maruska@iat.si